AUS DER II. MEDIZIN. KLINIK DER KGL. CHARITÉ ZU BERLIN

EIN FALL VON ATYPISCHER CHRONISCHER MYELOISCHER LEUKÄMIE MIT ZAHLREICHEN HAUTERUPTIONEN UND ÜBERGANG IN MYELOBLASTEN-LEUKÄMIE

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DER

MEDIZINISCHEN DOKTORWÜRDE

AN DER

FRIEDRICH-WILHELMS-UNIVERSITÄT

ZU BERLIN

VON

RUTH LUBLINER

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

TAG DER PROMOTION: 12. DEZEMBER 1917

MIT EINER TAFEL

1918

DRUCK VON JULIUS KLINKHARDT IN LEIPZIG

0

Gedruckt mit Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Berlin.

Dekan: Professor Dr. Franz.
Referent: Professor Dr. Kraus.

Sonderdruck aus „FOLIA HAEMATOLOGICA", Archiv, Band XXII, Heft 3.
Verlag von Dr. Werner Klinkhardt in Leipzig.

Ein Fall von atypischer chronischer myeloischer Leukämie mit zahlreichen Hauteruptionen und Übergang in Mikromyeloblastenleukämie.

Von

Ruth Lubliner.

Mit einer Tafel.

Man nahm früher allgemein an, daß alle akut verlaufenden Leukämien lymphatischer Natur seien, gleichgültig ob das Blutbild klein- oder großzellige einkernige Formen ergab. Später stellte es sich heraus, daß die akut verlaufenden kleinzelligen Formen zwar klinisch das Bild einer akuten Leukämie boten, durch die Sektion aber bewiesen werden konnte, daß diese Fälle der Reihe der chronischen lymphatischen Leukämie angehörten. Von den großzelligen akut verlaufenden Leukämien wurde dann die akute Myeloblastenleukämie abgetrennt, und neuerdings gehen einzelne Autoren so weit zu glauben, daß echte akute lymphatische Leukämien überhaupt nicht existieren, vielmehr daß alle diese akuten großzelligen Formen myeloisch seien. Sternberg im besonderen ist der Meinung, daß ein Teil dieser akuten Myeloblastenleukämien ihre Ursache in einer Infektion haben. Er trennt sie scharf von den übrigen akuten großzelligen Formen, wie auch von den echten chronischen myeloischen Leukämien und erklärt sie für Sepsisformen mit leukämischem Blutbefund. Diese Ansicht ist von neueren Autoren vielfach widerlegt worden und hat nur wenige Anhänger gefunden.

Im klinischen Verlauf haben diese Fälle von akuter septischer Myeloblastenleukämie wenig Berührungspunkte mit der echten chronischen myeloischen. Fehlt die Blutuntersuchung, so wird häufig die Diagnose auf Morbus maculosus Werlhofii oder Septikämie gestellt. Sternberg ist der Meinung, daß sehr viele Fälle von hämorrhagischer Diathese solche Myeloblastenleukämien seien. Typisch sind die hohen Temperaturen und die Blutungen, gelegentlich treten Gelenkerscheinungen auf. Man findet häufig weder Milzschwellung noch Lymphdrüsenvergrößerung. Im Blutbild sind stets Myeloblasten vorhanden. Die histologische Untersuchung von Organteilen ergibt myeloische Wucherungen. Intra vitam erinnern nur die Myeloblasten an eine Leukämie, sonst hat man das klinische Bild einer Sepsis. Meist führen die Myeloblastenleukämien in kurzer Zeit ad exitum, doch ist der Verlauf der akuten und der chronischen myeloischen Leukämie ein so grundverschiedener, daß die Zeitdauer für die Unterscheidung nebensächlich ist. Sternberg hat zahlreiche Fälle von Myeloblastenleukämien untersucht. So berichtet er in den Zieglerschen Beiträgen, Bd. 61, von 21 Fällen, die alle die charakteristischen Blutveränderungen aufwiesen, d. h. sie hatten — einzelne zwar erst kurz vor ihrem Tode — Myeloblasten im Blut. Bei 11 Fällen wurde das Blut bakteriologisch untersucht. In acht Fällen wurden Bakterien nachgewiesen. Mehrere Fälle begannen als akute Infektionskrankheit — Angina, Scharlach usw. — und kamen unter der Diagnose Sepsis ad exitum. Es wurden von Sternberg auch zahlreiche Tierversuche gemacht, indem man Versuchstiere mit den aus dem Blut an akuter Leukämie Erkrankter gezüchteten Bakterien spritzte. Doch waren die Resultate dieser Versuche nicht eindeutig. Sternberg kommt zu dem Schluß, daß die Myeloblastenleukämie eine Infektionskrankheit sei, wie auch bei anderen Infektionskrankheiten leukämische Blutbilder vorkämen, und aus diesem Grunde scharf von allen übrigen Leukämieformen getrennt werden muß.

Außer dieser im klinischen Verlauf einer Infektionskrankheit gleichenden Leukämieform, deren Blutbild stets eine hohe Prozentzahl Myeloblasten enthält, gibt es andere großzellige Leukämien, für die es eben zweifelhaft ist, ob die großen Zellen zu den Lymphoblasten, den Keimzellen des lymphatischen Gewebes, zu zählen sind oder nicht vielmehr atypische Zellen sind, die bereits an Neoplasien heranreichenden Gewebsproliferationen des lymphatischen Gewebes angehören. Diese Gruppe hat Sternberg als Leukosarkomatose bezeichnet. Bei derselben ist das Blutbild charakterisiert durch das Auftreten großer einkerniger Zellen, ohne Granula, deren Kern rund oder oval, teilweise auch wie gebuchtet ist und deren Protoplasma verschieden breit, ja sehr breit sein kann

und basophil ist. Anatomisch findet sich meist Geschwulstbildung mit allen Zeichen der Malignität, oft auch Hyperplasie an Milz und Leber. Die Berechtigung der Abtrennung der Leukosarkomatose von den übrigen Leukämien ist häufig bestritten worden, ebenso das Vorhandensein dieser sogenannten Geschwulstzellen. Pappenheim teilte die Sternbergsche Lymphoidzellen-Leukosarkomatose in eine myeloische und eine lymphatische Form; Paltauf wollte die Leukosarkomatose von den übrigen Leukämien scharf getrennt haben, da seiner Meinung nach stets ein Tumor das Primäre sei, betrachtet aber die Chloromyelosarkomatosen als eine den lymphatischen Leukosarkomatosen entsprechende Erkrankung, für die aber keine Möglichkeit besteht, die Myeloblasten als Geschwulstzellen intra vitam zu diagnostieren. E. Fraenkel sagt dagegen, Leukosarkomatose hat mit geschwulstbildenden Prozessen nichts zu tun, ist vielmehr der großzelligen Leukämie zuzurechnen, die aus unbekannten Gründen bisweilen und zwar häufiger als die echten kleinzelligen Leukämien zur Entwicklung großer, den Eindruck des malignen erweckenden Tumoren führen kann und sich durch eine teils schon makroskopisch erkennbare, teils erst mikroskopisch nachweisbare Aggressivität auszeichnet.

Die ganze Angelegenheit wurde nun noch weiter kompliziert dadurch, daß neuerdings wieder akute kleinlymphoidzellige Leukämieformen mit kleinen lymphozytiformen, aber nicht lymphozytären Zellen beobachtet wurden. Fälle von Mikrolymphoidozytenleukämien sind zuerst von Isaak-Cobliner, später von Lydtin und Krjukoff und neuerdings von Döhrer und Pappenheim veröffentlicht worden. Der Beweis, daß es sich in diesen Fällen tatsächlich um Mikrolymphoidozyten handelt, ist schwierig; er wird von Isaak-Cobliner durch die histologische Untersuchung erbracht, Krjukoff beruft sich auf die im Blut vorhandenen Übergangsformen, in diesem Fall Promyelozyten, und Pappenheim stützt seine Diagnose durch den Gesamthabitus und durch die Kernstruktur der betreffenden Zellen. Sie hatten ein diffus gefärbtes, nicht in grobbalkige zerbrochene Chromatinbrocken und Parachromatinlücken dissoziiertes, vielmehr diffus siebartig durchbrochenes, fein granuläres und oft polynukleoläres Kerngerüst; dies war allerdings nur an tadellos gut gefärbten und besonders an den nicht ganz kleinen Zellformen erkennbar. Bei geringster Überfärbung, wie sie sich besonders leicht bei den kleinsten Zwergindividuen einstellt, sind diese Feinheiten der Kernstruktur nicht mehr ohne weiteres zu erkennen, und auch die Nukleolen sind dann total verwischt; die Zelle imponiert dann, bis auf das fehlende Plasma, wie ein typisch lymphozytäres Gebilde, und der uniforme monotone Habitus des Blutbildes erscheint ebenfalls durchaus lymphämisch.

In der II. medizinischen Klinik der Königlichen Charité wurde nun in der Zeit vom 1. bis 29. März 1917 ein Fall beobachtet, der insofern Interesse verdient, als er einmal Beziehungen zur Sepsis aufwies, sodann unter dem klinischen Erscheinungsbilde einer tumorösen Erkrankung am Halse verlief, die durchaus dem bei Leukosarkomatosen beobachteten Krankheitsbild ähnelte. Hämatologisch mußte er als ein Fall von myeloischer Leukämie bezeichnet werden, der im Verlauf von vier Wochen fast das reine Bild einer Myeloblastenleukämie darbot, wobei die Myeloblasten den Typus der Mikromyeloblasten annahmen; ganz besonders exzessiv wurden diese Verhältnisse in den letzten Tagen der klinischen Beobachtung. Dem hämatologischen Befunde wiederum widersprach der klinische, indem einerseits die starken Drüsenschwellungen und die Hauteruptionen und andererseits die geringe Milz- und Leberschwellung weit eher eine Erkrankung des lymphatischen Apparates vermuten ließ. Vorausgeschickt muß leider werden, daß die Sektion dieses Falles, der einen Tag vor dem Tode die Klinik verließ, nicht möglich war, doch ergänzen die Untersuchungen herausgenommener Drüsenstücke und der Hautmetastasen das Bild des Falles, dessen Beschreibung im folgenden gegeben wird.

Johanna Sch., Kontoristin, 17 Jahre alt.

Aufgenommen am 1. März 1917, wurde am 29. März 1917 gegen ärztlichen Rat aus der Klinik genommen.

Diagnose: Chronische myeloische Leukämie.

Anamnese:

Heredität: Vater war leberleidend; starb vor 7 Jahren an Gelenkrheumatismus. Mutter ist gesund, vier Geschwister leben und sind gesund; eine Schwester starb vor 14 Jahren; die Todesursache kann Patientin nicht angeben.

Erbliche Krankheiten, insbesondere Tuberkulose sind in der Familie nicht vorgekommen.

Ehe. Ledig, keine Geburt, keine Fehlgeburt.

Menstruation: Seit dem 14. Jahr stets regelmäßig alle vier Wochen ohne Besonderheiten. Seit Ende Dezember ist die Menstruation jetzt ausgeblieben.

Ven. Inf.: Negiert.

Kinderkrankheiten: Masern.

Frühere Krankheiten: Bis August 1916 stets gesund und arbeitsfähig gewesen.

Jetzige Krankheit: Im August 1916 traten Schluckbeschwerden auf, hervorgerufen durch eine allmähliche doppelseitige Mandelanschwellung ohne Schmerzen und ohne Fieber. Der Arzt verordnete Ausspülungen mit Wasserstoffsuperoxyd und Kamillentee, danach trat etwas Besserung ein. Einige Wochen später bildete sich ein Mandelabszeß, der operativ geöffnet wurde, sieh aber in den folgenden Monaten noch viermal neubildete und stets operativ beseitigt wurde. Während dieser ganzen Zeit bestanden starke Schluckbeschwerden, Patientin konnte wenig Nahrung zu sich nehmen, fühlte sich sehr matt und elend und mußte die Arbeit häufig unterbrechen; seit dem 1. Januar 1917 ist die Patientin gänzlich arbeitsunfähig.

Nachdem die Patientin am 4. Februar zum letzten Mal geschnitten worden war, traten kurz darauf schmerzlose Drüsenschwellungen rechts und links am Halse, alsbald auch in der linken Achselhöhle auf. Patientin hatte damals auch Fiebergefühl, hat aber niemals Temperatur gemessen. Zur Beseitigung der Schwellungen wurde Patientin zweimal bestrahlt, ohne daß eine wesentliche Besserung eingetreten wäre. Darauf riet der Arzt, die Mandeln zu entfernen, schickte aber die Patientin zur Begutachtung in die Halsklinik der Kgl. Charité, wo man intensive innere und äußere Bestrahlung vorschlug. Als darauf aber doch chirurgisch eingegriffen werden sollte, erklärte sich die Mutter nicht damit einverstanden, sondern ließ die Tochter am 28. Februar in die Charité aufnehmen.

Es bestehen augenblicklich starke Schluckbeschwerden; Patientin kann nur flüssige Nahrung und auch diese nur in großen Pausen zu sich nehmen; sie leidet ferner an Atemnot, schläft und atmet mit offenem Munde; das Sprechen wird ihr schwer. Patientin fühlt sich sehr schwach und elend; sie hat seit dem Beginn ihrer Erkrankung zirka 20 Pfund abgenommen.

Befund.

Siehe Tafel Nr. 1.

Kleine, magere Patientin von grazilem Knochenbau, mit mäßig entwickelter Muskulatur und geringem Fettpolster; schlechter Ernährungszustand. Gesicht leicht zyanotisch gefärbt; Haut sonst blaß; sichtbare Schleimhäute schlecht durchblutet.

Keine Ödeme.

Patientin schläft und atmet mit offenem Munde; Sprache behindert, nasal.

Auf der linken Halsseite starke Drüsenpakete von tumorartiger Gestalt; hart, mit der Unterlage fest verwachsen, von der Umgegend nicht abgrenzbar; auf der rechten Halsseite ebenfalls tumorartige, vergrößerte Drüsenpakete von etwas geringerer Ausdehnung.

Deutlich tastbare Drüsen im Nacken am hinteren Rande des Sternokleidomastoideus.

Tränendrüsen nicht infiltriert.

Submaxillaris vergrößert.

In der linken Achselhöhle ein zirka faustgroßes umschriebenes, mit der Unterlage und der Umgebung verwachsenes Drüsenpaket; in der rechten Achselhöhle eine Anzahl deutlich palpabler kleiner Drüsen; gleichfalls am rechten Ellenbogen und in der rechten Hüftbeuge.

In der linken Hüftbeuge mehrere Drüsenpakete von Pflaumengröße mit der Umgebung und der Unterlage fest verwachsen.

Auf der Brust und Abdomen von den Mamillen abwärts zahlreiche derbe, fast knorpelharte, tumorartige Knötchen von Kirschkern- bis Pflaumengröße; die Farbe ist bräunlich-rötlich mit lividem Hof; keine Ulzeration. Gleiche Knoten an den Oberschenkeln, die sich wenig über das Hautniveau erheben und deutlich blau gefärbt sind.

Halsorgane: Rachenwand, Zäpfchen und Tonsillen stark gerötet; Zäpfchen geschwollen, ödematös, auf der Zunge liegend. Tonsillen beiderseits von auffallend harter Konsistenz und so hypertrophisch, daß sie in der Mittellinie zusammenstoßen und so das Zäpfchen nach vorn drängen. Tonsillen nicht zerklüftet, kein Belag, keine Pfröpfe.

Thorax: Flach, epigastrischer Winkel spitz, Zwischenrippenräume leicht eingesunken; beide Supraklavikulargruben auf beiden Seiten gleichmäßig eingesunken.

Geringe Ausdehnung des Thorax bei der Atmung.

Lungen: Grenzen gut verschieblich; Krönigsche Schallfelder auf beiden Seiten etwas verschmälert; Spitzen frei; auf der Brust und im Rücken links überall voller Lungenschall; im Rücken rechts von der Wirbelsäule am unteren Rand des Schulter-

blattes in einem kleinen zirka Fünfmarkstück großen Bezirke leichte Dämpfung. Auskultatorisch überall Vesikuläratmen.

Herz: Grenzen normal; Spitzenstoß im 5. I. C. R. 1 cm innerhalb der M.-Cl.-Linie. Töne über allen Ostien rein.

Temperatur: Normal.

Puls: Regelmäßig, kräftig.

Blutdruck: 110/95 R. R.

Blutuntersuchung:

Hämoglobingehalt	48 %
Rote Blutkörperchen	2 800 000
Weiße Blutkörperchen	44 000

Blutbild:

Polynukleäre	17 %
Metamyelozyten	7 %
Myelozyten	37 %
Myeloblasten	13 %
Lymphozyten	20 %
Monozyten	6 %

Abdomen: Normal konfiguriert; keine Druckschmerzhaftigkeit; auf der rechten Seite von der Linea alba deutliche Drüsenpakete tastbar.

Leber: Wenig vergrößert.

Milz: Am Rippenbogen deutlich palpabel.

Niere: Ohne Befund.

Urin: Alb.: Negativ. Sediment: Ohne Befund.
Sacch.: Negativ.
Gallenfarbstoffe: Negativ.

Nervensystem: Pupillen reagieren gut auf Licht und Konvergenz. Pupillen und Lidspalten gleich weit. Augenbewegungen frei; kein Nystagmus.

N. VII und XII normal.

Knie- und Achillessehnenreflex vorhanden.

Kein Babinski.

Kein Fuß-, kein Patellarklonus.

Sensibilität: Normal.

Röntgendurchleuchtung: Hilusdrüsen rechts deutlich vergrößert; sonst kein pathologischer Befund.

Augenhintergrund: Kein pathologischer Befund.

Pirquet: Negativ.

Wassermann: Negativ.

Blutkultur: Steril.

Verlauf und Therapie.

4. März 1917. Weiße Blutkörperchen 44 000.

Blutbild zeigt keine wesentliche Veränderung gegen den Aufnahmebefund.

5. März 1917. 1. Röntgenbestrahlung (linke Halsseite).

6. März 1917. 2. Röntgenbestrahlung (rechte Halsseite) weiße Blutkörperchen 86000.

Blutbild:

Neutrophile	7 %
Metamyelozyten	7 %
Myelozyten	59 %
Myeloblasten	11 %
Monozyten	6 %
Kleine Lymphozyten	10 %

8. März 1917. 3. Röntgenbestrahlung (linke Achselhöhle), weiße Blutkörperchen 38 000.

Blutbild zeigt keine wesentliche Veränderung.

9. März 1917. 4. Röntgenbestrahlung (rechte Achselhöhle).

10. März 1917. Allgemeinbefinden der Patientin bedeutend gebessert. Patientin fühlt sich frisch und steht am Tage auf.

Die Schwellungen am Halse und in der Achselhöhle haben nach der Bestrahlung bedeutend abgenommen; die Tonsillen sind noch stark hypertrophisch, doch kann die Patientin ohne Beschwerden atmen; sie ißt mit gutem Appetit, kann auch feste Speisen zu sich nehmen; Gewichtszunahme von $3^1/_2$ Pfund. Die Milz ist noch deutlich palpabel; die Hauttumoren haben sich nicht verändert, nur die Färbung ist matter geworden.

Blutuntersuchung:	Hämoglobingehalt . . .	45 %
	Rote Blutkörperchen . .	2 800 000
	Weiße Blutkörperchen . .	12 000
Blutbild:	Neutrophile	16 %
	Metamyelozyten	7 %
	Myelozyten	52 %
	Myeloblasten	12 %
	Monozyten	6 %
	Lymphozyten	7 %

13. März 1917. 5. Bestrahlung mit Röntgenstrahlen (Inguinaldrüsen links).

Weiße Blutkörperchen 22000.

Blutbild im wesentlichen unverändert.

14. März 1917. 6. Bestrahlung mit Röntgenstrahlen (Inguinaldrüsen rechts).

15. März 1917. Weiße Blutkörperchen 37400.

Im Blutbild macht sich eine Zunahme von Myeloblasten, ein leichter Rückgang der Myelozyten bemerkbar. Das Allgemeinbefinden hat sich bis auf eine Pulsbeschleunigung nicht verändert. Subjektive Herzbeschwerden bestehen nicht, auch objektiv läßt sich am Herzen kein pathologischer Befund nachweisen. Patientin erhält Sol. Fowleri mit dreimal täglich einem Tropfen beginnend, täglich um einen Tropfen steigend.

17. März 1917. Weiße Blutkörperchen 70000.

Im Blutbild ist eine weitere Zunahme der Myeloblasten, eine auffallende Abnahme der reifen neutrophilen Leukozyten zu konstatieren.

Blutbild:	Neutrophile	3 %
	Metamyelozyten	3 %
	Myelozyten	36 %
	Myeloblasten	34 %
	Monozyten	20 %
	Lymphozyten	4 %

19. März 1917. Patientin hat seit gestern starken Durchfall. Arsen wird abgesetzt. Sie fühlt sich sehr schwach, steht nicht auf; der Appetit hat sehr nachgelassen; die Haut und die Schleimhäute sind auffallend blaß. Die Halsdrüsen, besonders links, haben sich wieder stark vergrößert, doch besteht keine Behinderung bei der Atmung. Die Achsel- und Inguinaldrüsen, die nach der Bestrahlung stark zurückgegangen waren, haben nicht wieder an Größe zugenommen. Die Milz überragt den Rippenbogen um zirka 1 cm, die Hauttumoren haben sich nicht verändert.

Der Puls ist dauernd beschleunigt; die Temperatur normal.

Blutuntersuchung:	Hämoglobingehalt . . .	40 %
	Rote Blutkörperchen . .	2 200 000
	Weiße Blutkörperchen . .	80 000
Blutbild:	Neutrophile	5 %
	Metamyelozyten	5 %
	Myelozyten	34 %
	Myeloblasten	38 %
	Monozyten	17 %
	Lymphozyten	1 %

20. März 1917. Da der Durchfall nicht steht, erhält die Patientin täglich dreimal 1 g Tanalbin.

21. März 1917. Weiße Blutkörperchen 75 800.

Im Blutbild treten Lymphoidozyten auf, es macht sich eine weitere Zunahme der Myeloblasten, eine Abnahme der Myelozyten bemerkbar. Die Myeloblasten weisen einen auffallend kleinen Durchmesser auf. Die Prozentzahlen der Lymphozyten sind schon seit den letzten drei Blutuntersuchungen stark heruntergegangen.

Im Allgemeinbefinden ist keine wesentliche Änderung eingetreten; der Durchfall steht; wegen des mangelhaften Appetits erhält die Patientin dreimal täglich Vinum Pepsini. Gewichtsabnahme von zirka 3 Pfund.

23. März 1917. 7. Röntgenbestrahlung (linke Halsdrüsen).

Weiße Blutkörperchen 90 000.

Das Blutbild gibt fast die gleichen Prozentzahlen wie bei der letzten Untersuchung.

24. März 1917. 8. Röntgenbestrahlung (rechte Halsdrüsen).

25. März 1917. Im Allgemeinbefinden der Patientin ist eine wesentliche Verschlechterung eingetreten. Patientin liegt den ganzen Tag apathisch im Bett, fühlt sich zu jeder Bewegung zu schwach. Sie wird von einem dauernden Hustenreiz gequält Die Untersuchung der Lungen ergibt eine Zunahme der bei der Aufnahme gefundenen Dämpfung im Rücken rechts von der Wirbelsäule, daselbst vernimmt man auch verschärftes Atemgeräusch. Die Farbe der Haut und der Schleimhäute ist noch blässer geworden; der Appetit liegt völlig darnieder. Die Halsdrüsen links und rechts sind trotz der Röntgenbestrahlungen stärker geschwollen; es bestehen wieder Schluckbeschwerden, doch keine Atemnot. Leichte Zahnfleischblutungen treten auf; sonst machen sich keinerlei Blutungen bemerkbar. Milz deutlich vergrößert, reicht bis zirka 1 cm unterhalb des Rippenbogens. Hauttumoren sind völlig abgeblaßt, sonst aber unverändert.

Temperatur 38,6°, Puls 100.

Blutuntersuchung:	Weiße Blutkörperchen . .	98 000
Blutbild:	Neutrophile	6 %
	Metamyelozyten	3 %
	Myelozyten	26 %
	Myeloblasten	52 %
	Monozyten	11 %
	Lymphozyten	2 %

Gegen den Hustenreiz Codein.

27. März 1917. Patientin wird zusehends schwächer; Temperatur 39,5°, Puls um 120. Dauernder Hustenreiz; auf den Lungen kein anderer Befund wie am 25. März 1917.

Schwellung der Halsdrüsen nimmt von Tag zu Tag zu; deutliche linksseitige Fazialisparese.

Zahl der weißen Blutkörperchen 103 600.

Im Blutbild weitere Zunahme der Myeloblasten, Abnahme der Myelozyten. Neue Blutungen sind nicht aufgetreten.

29. März 1917. Patientin ist moribund; wird aber allen ärztlichen Vorstellungen zum Trotz von der Mutter aus der Charité nach Hause genommen.

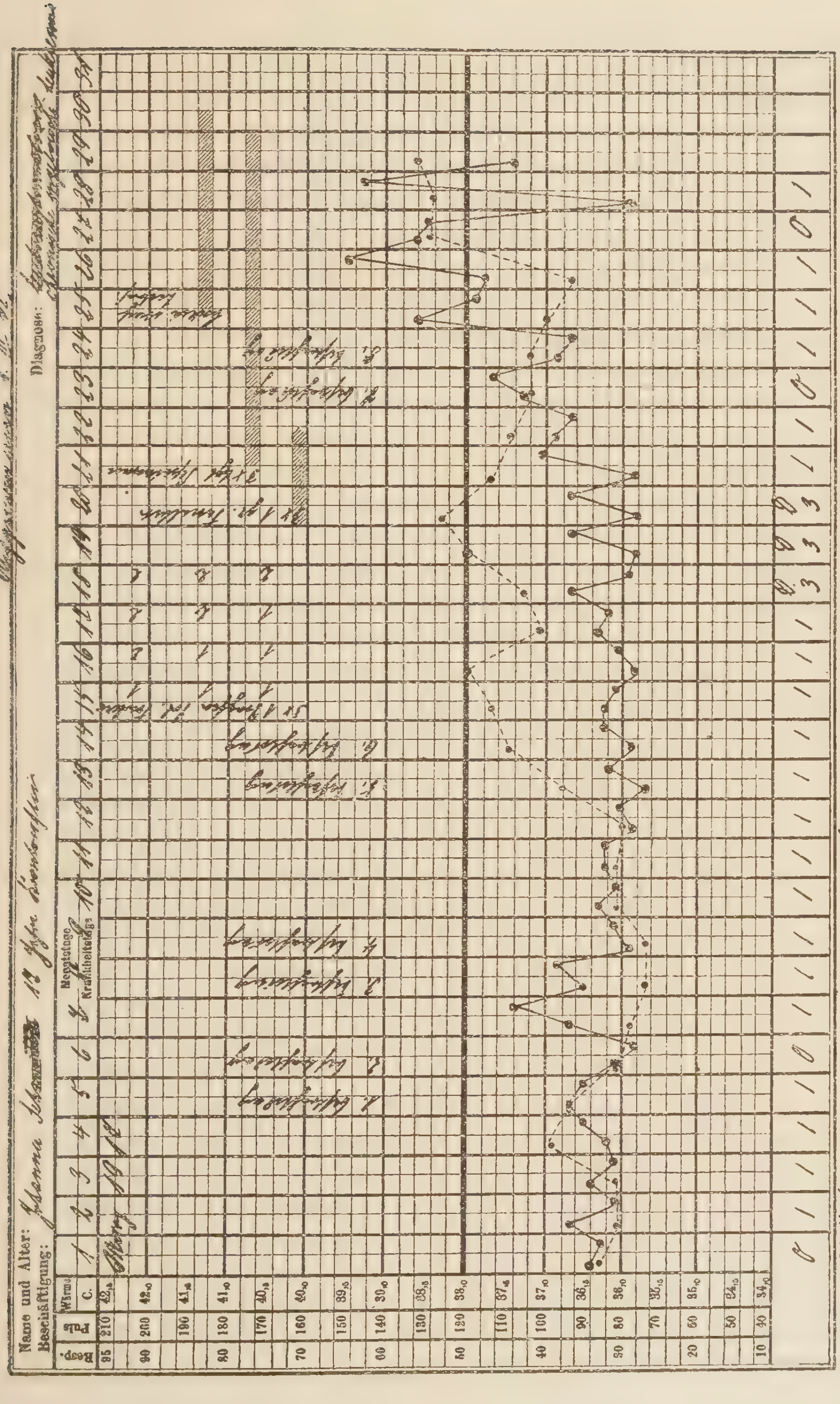
Blutuntersuchung:	Hämoglobingehalt . . .	32 %
	Rote Blutkörperchen . .	1 700 000
	Weiße Blutkörperchen . .	116 000
Blutbild:	Neutrophile	2 %
	Übergangsformen	2 %
	Myelozyten	8 %
	Myeloblasten	74 %
	Lymphoidozyten	4 %
	Monozyten	10 %

Es ist eine auffallende Vermehrung der Myeloblasten eingetreten, die durchgängig einen verhältnismäßig kleinen Durchmesser haben.

Histologische Untersuchung einer herausgeschnittenen Lymphdrüse. Es sind vereinzelte Follikel am Rande der Drüse zu erkennen. Die Follikel sind klein. Die Hauptmasse der Drüse besteht aus myeloischen Elementen: Myeloblasten, neutrophilen Myelozyten, vereinzelten eosinophilen Zellen, auch Erythroblasten sind vorhanden. Mastzellen sind außerordentlich spärlich, Myeloblasten hingegen reichlich.

Histologische Untersuchung einer Hautmetastase. Starke periadventitielle Einlagerung reichlicher zelliger Elemente vom Charakter der Myelozyten und Myeloblasten. Eosinophile Zellen spärlich.

Datum	Hämoglobingehalt nach Sahli	Zahl der roten Blutkörperchen	Zahl der weißen Blutkörperchen	Blutbild						
				neutrophile Leukozyten	Metamyelozyten	Myelozyten	Myeloblasten	Lymphoidozyten	Monozyten	Lymphozyten
1. März 1917	48 %	2 800 000	44 000	17 %	7 %	37 %	13 %	—	6 %	20 %
4. März 1917			44 000	16 %	11 %	39 %	10 %	—	9 %	15 %
6. März 1917			86 000	7 %	7 %	59 %	11 %	—	6 %	10 %
8. März 1917			38 000	14 %	6 %	53 %	9 %	—	8 %	10 %
10. März 1917	45 %	2 800 000	17 000	16 %	7 %	52 %	12 %	—	6 %	7 %
12. März 1917			22 000	17 %	8 %	48 %	12 %	—	5 %	10 %
15. März 1917			37 400	14 %	7 %	38 %	26 %	—	3 %	12 %
17. März 1917			70 000	3 %	3 %	36 %	34 %	—	20 %	4 %
19. März 1917	40 %	2 200 000	80 000	5 %	5 %	34 %	38 %	—	17 %	1 %
21. März 1917			75 800	9 %	4 %	18 %	49 %	3 %	15 %	2 %
23. März 1917			90 000	7 %	7 %	23 %	48 %	3 %	12 %	—
25. März 1917			98 000	6 %	3 %	26 %	52 %	—	11 %	2 %
27. März 1917			103 600	6 %	4 %	16 %	56 %	2 %	12 %	4 %
29. März 1917	32 %	1 700 000	116 000	2 %	2 %	8 %	74 %	4 %	10 %	—


Name und Alter:
Beschäftigung:
Diagnose:
Resp.
Puls
Wärme C.
Krankheitstage
Menstage
Form 2a.

Es handelt sich also in diesem Falle um ein junges, bis dato gesundes, arbeitsfähiges Mädchen, das mit Mandelschwellung zunächst ohne Schmerzen und ohne Fieber erkrankte, unter Bildung eines Mandelabszesses, der operativ eröffnet wurde, alsbald sich aber wieder neu bildete und zum zweiten Male eröffnet werden mußte. Innerhalb von vier Monaten verschlechterte sich der Allgemeinzustand, besonders auch durch die verminderte Nahrungsaufnahme. Die Patientin wurde völlig arbeitsunfähig, und nach weiteren sechs Wochen begannen Drüsentumoren sich am Halse und in der Achselhöhle zu bilden. Die Untersuchung zeigte am Tage der Aufnahme (1. März) ein klinisches Bild, in welchem der Lokalbefund am Halse durchaus dem einer tumorösen Bildung glich. Die Mandeln waren beiderseits derartig stark geschwollen, daß sie sich in der Mittellinie berührten. Zäpfchen und Gaumen ödematös; bei der Betastung die Mandeln hart und fest, durchaus gleichend einer bösartigen Neubildung. In der Gegend des Submaxillarwinkels und an der unteren Halsgegend beiderseits starke Schwellungen. Chirurgischerseits hatte man mit der Exstirpation der Mandeln gerechnet. Die intern medizinische Beobachtung negierte mit der Feststellung des hämatologischen Befundes sofort jede Indikation zur Operation. Nicht nur, daß der hämatologische Befund dagegen sprach, auch die wenn auch nur geringe Vergrößerung der Milz ließ schon klinisch einen leukämischen Befund wahrscheinlich annehmen, umsomehr als sich gleichzeitig derbe, knorpelharte, tumorartige Knötchen in der Haut von Brust, Rumpf und Oberschenkel zeigten, blau gefärbt, prominierend über das Niveau der Haut und ausgehend vom Corium.

Als erster Punkt ist also in diesem Falle in Betracht zu ziehen, daß das Krankheitsbild sich eingeleitet hat mit Mandelschwellung und Mandelabszeß, und daß die Mandelabszesse mehrmals operativ eröffnet wurden, folglich ihre Ursache in einer Infektion der Mandeln gehabt haben müssen. Das Leiden hat scheinbar an den Mandeln begonnen. Alle übrigen Erscheinungen sind erst später hinzugetreten. Es fragt sich nun, ob hier ein Fall vorliegt, wo sich an eine septische Infektion der Mandeln eine myeloische Leukämie angeschlossen hat, oder ob nicht die Leukämie schon vorher latent bestand, und die Mandelschwellung, die ja anfangs, bevor die Abszesse auftraten, schmerz- und fieberlos verlief, leukämischer Natur war. Es ist seit langer Zeit bekannt, daß an Leukämie Leidende eine besondere Empfänglichkeit für Infektionen aller Art besitzen. Nimmt man also an, daß bei dieser Patientin eine latente Leukämie vorhanden war, so würden sich die Mandelabszeße als die Folge der Neigung Leukämischer zu Infektionen sehr einfach erklären. Die Behauptung nun, daß Leukämien durch

Infektionen ausgelöst werden könnten, ist ebenso oft aufgestellt wie widerlegt worden. Der Beweis für die infektiöse Natur dieses Falles hier wäre erst erbracht, wenn vor dem ersten Auftreten der Mandelschwellung das Blut untersucht und normal befunden worden wäre. Leider ist dieser Nachweis nicht geführt worden, auch ist bisher in der Literatur kein Fall von Leukämie bekannt, der sich in einwandsfreier Weise bei einem bis dahin blutgesunden Menschen im Anschluß an eine Infektion entwickelt hätte.

Weiter fällt auf die starke Tumorbildung am Halse, von der man schon bei der ersten Untersuchung den Eindruck hat, daß es sich um eine bösartige Neubildung handelt. Man findet nun auch ein durchaus leukämisches Blutbild und denkt an die Sternbergsche Leukosarkomatose. Aber auch hier liegen nur gewisse Berührungspunkte vor, eine Übereinstimmung dieses hier beobachteten Krankheitsbildes mit dem von Sternberg und anderen Autoren bei Leukosarkomatose festgestellten Krankheitsbildern ist nicht vorhanden. Das Blutbild ist zwar in diesem Falle auch leukämisch, aber myeloisch-leukämisch, die angeblich charakteristischen Geschwulstzellen der Sternbergschen Leukosarkomatose fehlen. Oder wenn man, wie Pappenheim und Paltauf eine myeloische und eine lymphatische Form unterscheidet, so fällt eine Übereinstimmung mit der lymphatischen selbstverständlich fort, und als myeloische Form kannte man bis jetzt nur Chloromyelosarkomatosen, bei denen diese Diagnose erst nach der Sektion gestellt werden konnte. Trotzdem handelt es sich auch hier um eine Leukämie mit sarkoidem Charakter, und es tritt uns die Frage entgegen, ist eine scharfe Trennung der einzelnen Leukämieformen möglich, oder gibt es Übergänge und entwickelt sich die eine Form aus der anderen.

Das Blutbild bei der Aufnahme der Patientin ist das der gewöhnlichen chronischen myeloischen Leukämie im vorgeschrittenen Stadium, in dem schon bei der ersten Untersuchung das starke Hervortreten der Myeloblasten und das völlige Fehlen der Eosinophilen und der Mastzellen auffällt. Nachdem unter Röntgenbestrahlung eine vorübergehende Verringerung der Gesamtzahl der Leukozyten — niemals der Myeloblasten im besonderen — beobachtet wurde, tritt nach zirka 14 Tagen mit dem neuen Ansteigen der Gesamtzahl der Leukozyten eine Zunahme der Myeloblasten, ein Rückgang der Myelozyten, der Metamyelozyten und der reifen neutrophilen Zellen auf. Die Zahl der Myeloblasten steigt nun von Untersuchung zu Untersuchung, und mit ihrem Ansteigen macht sich eine starke Verkleinerung des Durchmessers der Myeloblasten bemerkbar, dergestalt, daß bei der vorletzten Blutuntersuchung die Myeloblasten auf 56 %, bei der letzten Untersuchung auf

74 % gestiegen sind, und daß sie durchgängig das charakteristische Aussehen der Mikromyeloblasten haben. Daß es sich hier nicht um Lymphozyten handelt, zeigt der stark aufgelockerte Kern, der eine geringe Affinität zum Zellfarbstoff hat und Nukleolen in reicher Menge (2 bis 4) enthält; bei Triazid ist in größerer Häufigkeit dabei das Vorkommen neutrophiler Granula bereits zu beobachten, als es nach dem einfachen panoptischen Blutbild durch keine der kombinierten Pappenheim-Färbungen zu eruieren ist. Im übrigen wird der Beweis, daß es sich hier nicht um Lymphozyten handelt, auch dadurch geliefert, daß die histologische Untersuchung der Lymphdrüsen die Anwesenheit von Myelozyten, eosinophilen Zellen und Erythroblasten ergibt unter Zurückdrängung der Milzfollikel, wobei eine Metaplasie substitutiv in den Lymphdrüsen in dem Sinne besteht, daß sich an Stelle des lymphatischen Gewebes reichlich myeloisches Gewebe eingenistet hat. Das Blutbild zeigt also einen direkten Übergang einer chronischen myeloischen Leukämie in eine Mikromyeloblastenleukämie, wie sie von Isaak-Cobliner, Pappenheim u. a. beschrieben worden ist. Mit anderen Worten, es besteht in diesem Fall nicht nur eine Verwandtschaft mit der Leukosarkomatose, sondern auch mit der Mikromyeloblastenleukämie, doch kann das Krankheitsbild als ganzes weder zu der einen noch zu der anderen Gruppe allein gezählt werden.

Zu Beginn des vorigen Abschnitts ist gesagt worden, daß das Blutbild das der gewöhnlichen chronischen myeloischen Leukämie im vorgeschrittenen Stadium wäre; gleichzeitig sind die beiden Punkte, die von dem typischen Bilde abweichen, hervorgehoben worden: das Fehlen der Eosinophilen und der Mastzellen und die auffallende Menge von Myeloblasten schon in den ersten Blutuntersuchungen. Was nun das Fehlen der Eosinophilen und der Mastzellen anbetrifft, so sagt Naegeli in seiner Beschreibung des typischen Blutbildes bei chronischer myeloischer Leukämie folgendes:

Polymorphkernige eosinophile Leukozyten sind mitunter prozentlich, fast immer aber absolut stark vermehrt.

Mastzellen erfahren bald eine mäßige, bald eine ganz ungeheure Vermehrung, prozentlich bis 5, 10, 15 % und höher und absolut resultieren enorme Zahlen. Immerhin schwanken die Mastzellenwerte im Laufe der gleichen Erkrankung oft sehr bedeutend.

Eosinophile Myelozyten sind ebenfalls zahlreich und fallen rasch auf.

Man muß nun aber nicht glauben, daß das Blutbild ein konstantes sei. Abgesehen von erheblichen Differenzen in der Gesamtleukozytenzahl können im Auftreten der einzelnen Arten innerhalb kurzer Zeit

bedeutende Schwankungen vorkommen, die vor allem bei den Eosinophilen und Mastzellen beobachtet werden. Keine oder sehr wenige Eosinophile findet man bei akutem Verlauf, bei Komplikationen, in Frühfällen oder unmittelbar vor dem Tode. Das dauernde Fehlen der Eosinophilen berechtigt zu der Diagnose atypische Leukämie, das gleiche gilt für das Fehlen der Mastzellen.

Der zweite Punkt, das frühe und zahlreiche Auftreten von Myeloblasten, ist auch schon in anderen Fällen beobachtet worden, wie z. B. bei akuten Myeloblastenleukämien, Chloroleukämien, bei besonders schwer verlaufenden Fällen, bei plötzlichen Verschlimmerungen, präagonal, hin und wieder aber auch ohne ersichtlichen Grund. Aber auch alle diese Fälle müssen, soweit es sich nicht um akute Myeloblastenleukämien handelt, — und daß hier eine solche nicht vorliegt, ist schon in den ersten Abschnitten erörtert worden — zu den atypischen Leukämien gezählt werden. Wiederholt ist bei myeloischer Leukämie mit zuerst ganz typischem Blutbefund in den letzten Tagen vor dem Tode eine ganz enorme Zunahme der Myeloblasten beobachtet worden, ohne daß sonst im klinischen Bilde ein Wechsel eingetreten wäre, außer der evidenten Verschlechterung des Allgemeinbefindens. Unzweifelhaft handelt es sich um eine agonale Erschöpfung der zellbildenden Gewebe, die lauter ganz unreife Gebilde ins Blut werfen. Ferner sind im Anschluß an zuerst erfolgreich mit Arsen oder Röntgenstrahlen behandelte ganz typische Leukämien wiederholt foudroyant verlaufende Rezidive aufgetreten. (Beobachtungen von Türk, Königer, Flesch, Lossen und Morawitz), bei denen Lymphoidzellen das Blut beherrschten. Auch in diesen Fällen ist die myeloische Zellwucherung fast ausschließlich nach dem Myeloblastentypus, dem unreifsten, indifferentesten Typus verlaufen, wie dieser ausnahmslos nur bei Verschlimmerung oder bei primär sehr schweren Fällen beobachtet wird. Ähnliches findet sich auch in dem hier beschriebenen Fall. Die Patientin wurde mit Röntgenstrahlen und Arsen behandelt. Es trat eine auffallende Besserung des Allgemeinbefindens ein, die Lymphdrüsenschwellung ging zurück, die Gesamtzahl der Leukozyten verringerte sich, allerdings die Myeloblastenwerte sanken nicht. Plötzlich verschlimmerte sich das Allgemeinbefinden, die Leukozyten stiegen rapide, und trotz Absetzen des Arsens und Unterbrechung der Bestrahlung konnte eine Besserung nicht erzielt werden. (Ein späterer neuer Versuch mit Bestrahlung war gänzlich erfolglos). Das Blutbild wies insofern eine Veränderung auf, als die Myeloblasten das Blutbild völlig beherrschten und durchgängig den bereits besprochenen Typus der Mikromyeloblasten aufwiesen. Folglich auch hier eine agonale Erschöpfung

der zellbildenden Gewebe, und ein Hineinwerfen der unreifsten, indifferentesten Zellen in den Kreislauf.

Das Blutbild wies also gewisse Atypien auf, doch bestand, nachdem die erste Blutuntersuchung gemacht war, niemals ein Zweifel, daß es sich um eine myeloische Leukämie handelte. Das klinische Bild hingegen zeigte wiederum starke Abweichungen von dem sonst bei chronischer myeloischer Leukämie beobachteten. Naegeli z. B. sagt u. a. folgendes über das typische klinische Bild:

„Der erhebliche Milztumor ist weitaus das wichtigste Anzeichen, das die Aufforderung in sich schließt, eine genaue Blutuntersuchung vorzunehmen.

Lymphdrüsenschwellung fehlt anfänglich vollkommen und kann jahrelang vermißt werden. Später und vor dem Tode findet man einzelne oder zahlreiche Vergrößerungen der Drüsen, die indessen nur ganz ausnahmsweise erhebliche Dimensionen erreichen, sich weich anfühlen, gegenüber Haut und Unterlage leicht verschieblich und, wenn langsam entstanden, vollkommen indolent sind. Nicht allzu selten fehlen aber Lymphdrüsenvergrößerungen vollständig.

Die Tonsillen sind kaum je erheblich geschwollen.

In der Haut sind leukämische Infiltrate ganz außerordentlich selten. (Beobachtungen von Naegeli, Hindenburg, Schleip und Hildebrandt.) Dagegen machen sich Petechien und Blutungen als Teilerscheinungen einer mehr oder weniger starken hämorrhagischen Diathese oft bemerkbar.“

Ganz anders sah der Befund bei der hier beobachteten Patientin aus:

Die Milz war am Tage der ersten Untersuchung (1. März) am Rippenbogen deutlich palpabel, d. h. es bestand selbstverständlich eine Milzschwellung, aber von einem wirklichen Milztumor konnte nicht die Rede sein; am 10. März der gleiche Befund; am 19. März überragte die Milz den Rippenbogen um 1 cm, und am 25. März 5 Tage ante exitum war keine weitere Volumenzunahme der Milz zu konstatieren. Es bestand also wohl eine deutliche Vergrößerung der Milz, aber sie entsprach nicht im geringsten den sonst bei chronischen myeloischen Leukämien festgestellten Milztumoren, die für gewöhnlich das führende Symptom darstellen.

Dagegen war das führende Symptom einer jeden chronischen lymphatischen Leukämie in exzessiver Weise vorhanden: die Lymphdrüsenschwellung. Diese beherrschte das Krankheitsbild so stark, daß, wie schon besprochen, an eine Leukosarkomatose gedacht werden konnte. Sämtliche Drüsenpakete waren stark geschwollen und nahmen besonders

an beiden Halsseiten enormen Umfang an; sie waren noch dazu hart und mit der Unterlage fest verwachsen, widersprachen also durchaus allen bei chronischen myeloischen Leukämien gemachten Beobachtungen.

Das gleiche gilt für die abnorm geschwollenen Tonsillen.

Eine ganz besondere Eigentümlichkeit bilden nun die Hautmetastasen, die sich bei der histologischen Untersuchung als leukämische Infiltrate erwiesen, folglich eine ausgesprochene Seltenheit bei einer chronischen myeloischen Leukämie bilden.

Zusammenfassend kann man also diesen Fall einregistrieren als einen Fall atypischer chronischer myeloischer Leukämie mit tumoröser Bildung und zahlreichen Hauteruptionen, wobei die chronische myeloische Leukämie allmählich den Charakter der Myeloblastenleukämie annimmt. Der Fall ist für das Verständnis und für die Klassifizierung der myeloischen Leukämien überhaupt von Bedeutung; er ist subakut, er ist keine reine Myeloblastenleukämie, keine Leukosarkomatose, sondern eine myeloische Leukämie von abweichendem Typus. Aus diesem Grunde erschien die Mitteilung dieses Falles von Interesse.

Zum Schluß ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Professor Dr. Brugsch für die freundliche Überweisung des Falles und für sein durch Rat und Tat bewiesenes Interesse meinen ergebensten Dank aussprechen zu dürfen.

Bezüglich der Literatur verweise ich auf die einschlägigen Lehrbücher der Hämatologie und die Folia haematologica.

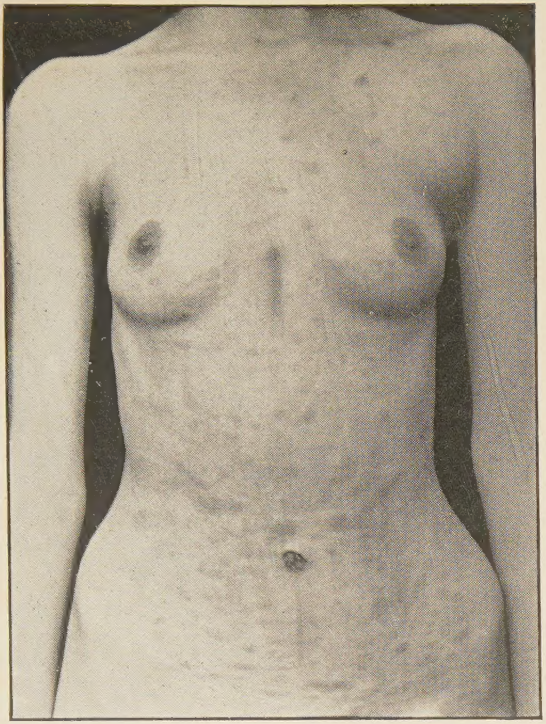


Abbildung 1.

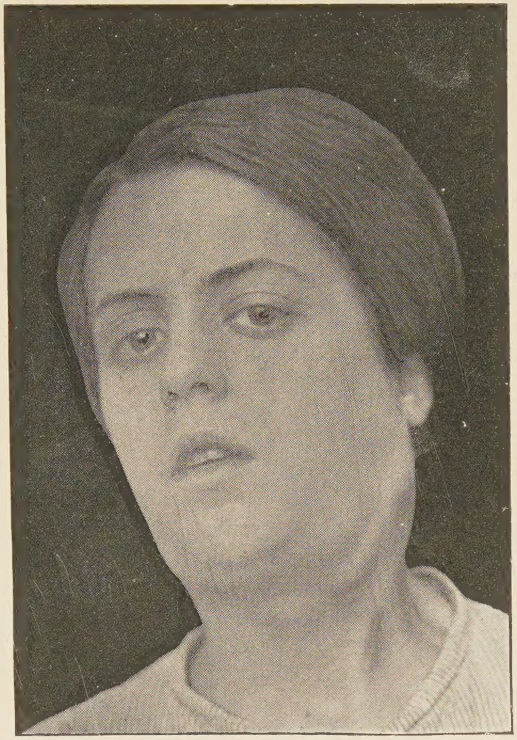


Abbildung 2.

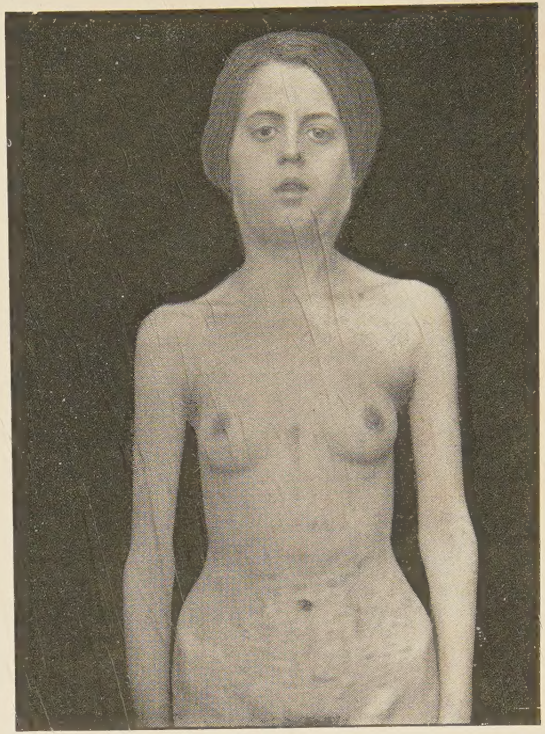


Abbildung 3.

LEBENSLAUF

Ich bin am 3. September 1886 als Tochter des Schriftstellers Hugo Lubliner in Berlin geboren. Nachdem ich eine höhere Töchterschule besucht hatte, wurde ich später privatim zum Abiturientenexamen vorbereitet und legte die Reifeprüfung im September 1911 am Andreas-Realgymnasium zu Berlin ab. Oktober 1911 wurde ich an der Universität Berlin immatrikuliert. Ich habe die zehn Semester meines Studiums in Berlin verbracht, im Februar 1914 bestand ich mein Physikum und im September 1916 mein Staatsexamen mit dem Prädikat Gut.

In der Zeit vom 1. August 1914 bis zum 1. November 1914 habe ich in der Frauenklinik von Herrn Professor Straßmann als Unterarzt gearbeitet. Seit dem 15. Januar 1915 bin ich in der II. medizinischen Klinik der Königl. Charité angestellt.

Bis zur Beendigung meines Staatsexamens war ich als Unterarzt-Stellvertreterin auf den Soldatenstationen der Klinik, seit dem 1. November 1916 bin ich als Assistenzarzt-Stellvertreterin auf einer inneren Frauenstation, Infektionsabteilung und Tuberkulosestation tätig gewesen. Als Medizinalpraktikantin habe ich mich noch gleichzeitig in der Poliklinik der II. medizinischen Klinik beschäftigt.